Aus dem Pharmakologischen Universitäts-Institut.
Direktor: Professor Dr. Keeser.

Ueber die pharmakologischen Wirkungen der Baldriansäure und der Hydrastisalkaloide.

Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Ruth Schwendemann

aus Karlsruhe.

Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei / Rostock

1931

Referent: Professor Dr. Keeser.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549215_0209

Nachdem von K. Heyck[1]) gefunden worden war, daß die Baldriansäure eine von ihrer Konzentration abhängige Wirkung auf den Uterus virgineller Meerschweinchen besitzt, erschien es notwendig, den Angriffspunkt der Baldriansäure genauer festzustellen und außerdem zu prüfen, in welcher Weise die Wirkung anderer uteruswirksamer Arzneimittel durch die Anwesenheit von Baldriansäure beeinflußt wird. Anlaß zu dieser Untersuchung war nicht nur theoretisches Interesse, sondern auch die Tatsache, daß sowohl in den Vereinigten Staaten als auch in Deutschland sich Mittel im Handel befinden, die zur Beeinflussung von Störungen der Menstruation empfohlen werden und die meist neben Baldriansäure Hydrastisalkaloide, insbesondere Hydrastinin, enthalten.

Das, was bisher über die pharmakologischen Wirkungen des Viburnum prunifolium bzw. der in großer Menge in dieser Pflanze enthaltenen Baldriansäure bekannt ist, hat K. Heyck in der eingangs erwähnten Arbeit angegeben; ergänzend sei daher hier nur kurz das Wichtigste über die pharmakologischen Wirkungen der Hydrastisalkaloide geschildert, soweit sie bisher bekannt sind. Die ersten Untersuchungen über die Wirkungsweise des Extractum Hydrastis canadensis stammen von Marfori[2]), der im Hydrastin den wirksamen Bestandteil dieser Pflanze sowie der Berberis vulgaris erblickt. Auf Grund von klinischen Erfahrungen bei Uterusblutungen hatte schon früher Schatz[3]) eine gefäßkontrahierende Wirkung der Hydrastis canadensis angenommen und ferner beobachtet, daß Hydrastis nicht, wie es Ergotin tut, die Uteruskontraktion befördert. Die Beobachtungen von Schatz wurden von Heitzmann, Pohl, Woltering und Fellner (zit. nach Marfori, a. a. O.) bestätigt. Fuchs[4]) berichtet, daß Extractum Hydrastis cana-

densis „die Kongestionen der Zeugungsorgane vermindert“ und daß ein Fluor albus (bei gleichzeitig vorhandenem Myom) nach Verabfolgung des genannten Extraktes aufhörte. Des weiteren konnte Ruthenfoord[5]) blutigen Ausfluß bei Fibromyomen durch Hydrastis zum Stillstand bringen. Daß Hydrastis außer einer gefäßverengenden Wirkung auch einen trophischen Einfluß auf die Muskulatur des Uterus ausübe, glaubt Schmidt[6]), der bei Behandlung eines Uterusmyoms mit Hydrastis eine Abnahme der Größe der Geschwulst beobachtete. Wahrscheinlicher ist freilich die Annahme, daß der genannte Einfluß auf die Größe der Geschwulst auf die gefäßkontrahierende Wirkung der Droge zurückzuführen ist.

Nach Fellner (a. a. O.) bewirkt ferner intravenöse Injektion von Hydrastin zunächst ein — kurze Zeit dauerndes — Absinken, dann ein starkes und lange anhaltendes Ansteigen des Blutdruckes. Während Livopiszew[7]), der ein wässriges Extrakt von Hydrastis verwandte und hiermit nur eine Blutdrucksenkung erzielte, fand Pellacini (zit. nach Marfori, a. a. O.) bei curarisierten Hunden mit durchschnittenen Vagi nach 0,05 bis 0,3 Gramm Hydrastin Blutdruckanstieg, nach Verabfolgung größerer Dosen jedoch Blutdrucksenkung und erblickt hierin den Ausdruck einer Tonusabnahme der Gefäßwand unter Hydrastinwirkung. Für den Ausfall der Blutdruckwirkung scheint auch die Schnelligkeit der intravenösen Injektion von Bedeutung zu sein; denn Raymond-Hamet und Mercier[8]) beobachteten bei langsamer Injektion (1 ccm pro Min.) bei einem chloralisierten Hund keinen Blutdruckabfall, während die Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeit diesen auftreten ließ. Bei subkutaner Injektion von Hydrastin wurde dementsprechend zwar bei entsprechend großer Dosis Blutdruckanstieg, jedoch nie Blutdrucksenkung beobachtet. Somit müssen offenbar die Beobachtungen über eine blutdrucksenkende Wirkung des Hydrastins auf die Geschwindigkeit, mit der die intravenösen Injektionen vorgenommen wurden, zurückgeführt werden.

In neuerer Zeit nahm Suzuki[9]) wieder Untersuchungen über Mittel, die den Tonus des Uterus von Kaninchen beein-

flussen, auf und teilt diese auf Grund der hierbei erhaltenen Befunde ein:

1. in Mittel, die in jeder Menge auf die Gefäße kontrahierend wirken (Adrenalin, Barium, Tenosin);
2. in Mittel, die stets Vasodilatation bewirken (Pilokarpin), und
3. in Mittel, die in geringen Konzentrationen kontrahierend, in höheren gefäßerschlaffend wirken. Zu den letztgenannten Mitteln rechnet er Hydrastin.

Bezüglich der übrigen pharmakologischen Wirkungen der Hydrastisalkaloide sei, als nicht mehr in den Rahmen unserer Untersuchungen gehörend, auf die zusammenfassende Darstellung von Joachimoglu und Keeser[10]) verwiesen. Hier interessiert nur, daß Hydrastin in Opiansäure und Hydrastinin gespalten werden kann; dies letztgenannte Alkaloid weist dieselben pharmakologischen Wirkungen wie Hydrastin auf, unterscheidet sich von ihm nur dadurch, daß von Hydrastinin größere Mengen verwendet werden müssen als vom Hydrastin, um die gleichen pharmakologischen Wirkungen zu erzielen, und hat vor dem Hydrastin den Vorteil einer besseren Wasserlöslichkeit. Nach Versuchen von Holste[11]) verursacht Hydrastinin in Dosen von 4 bis 5 mg eine Tonusabnahme der überlebenden Uterusmuskulatur; Kurdinowski[12]), Kehrer[13]) und Rübsamen[14]) beobachteten am isolierten Katzen- und Kaninchenuterus sowie an Teilen der menschlichen Gebärmutter nach kleinen Dosen Hydrastinin Tonussteigerung, bei größeren Dosen Erschlaffung. Archangelsky[15]) beobachtete nach Hydrastinin rhythmische Uteruskontraktionen und Einleitung von Abort bei graviden Tieren. Als wirksame Grenzdosis auf die Uterusmuskulatur ermittelte Kurdinowski (a. a. O.) für Hydrastininhydrochlorid eine Konzentration von 1 : 20 000 bis 1 : 40 000; ein gravider Uterus erwies sich als empfindlicher als ein virgineller. Schließlich sei erwähnt, daß von Bunge[16]) dem Hydrastinin jede Wirkung auf den Tonus des Uterus abspricht und nur Gefäßerweiterung beobachtete.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich somit, daß die Ansichten über die pharmakologischen Wirkungen der Hydrastisalkaloide durchaus nicht einheitlich sind und daß es somit auch aus diesem Grunde — von dem eingangs erwähnten abgesehen — angezeigt erschien, diese Wirkungen einer erneuten Prüfung zu unterziehen.

Zunächst wurden daher Versuche am überlebenden virginellen Meerschweinchenuterus angestellt, in denen die Wirkung der Baldriansäure untersucht und hierbei die von Heyck (a. a. O.) erhobenen Befunde einer Nachprüfung unterzogen sowie ferner andere uteruswirksame Substanzen — insbesondere Hydrastin und Hydrastinin — geprüft wurden.

a) Hydrastinum hydrochloricum.

Es wurden 0,0001 bis 0,01 prozentige Lösungen von Hydrastinum hydrochloricum in Tyrode hergestellt, auf 37 Grad erwärmt und in ein thermokonstantes Wasserbad von 37 Grad gestellt. In diese Hydrastinlösung wurde jeweils ein Horn eines virginellen Meerschweinchenuterus gebracht, dessen oberes Ende an einem Schreibhebel befestigt war, mittels dessen die auftretenden Verkürzungen bzw. Verlängerungen auf der berußten Fläche eines Kymographions geschrieben wurden. Hierbei wurde folgendes gefunden:

	Hydrastin-Konzentration in %	Wirkung auf den Uterus
1.	0,0001	Schwache, längere Zeit anhaltende Zunahme des Kontraktionszustandes.
2.	0,00025	wie unter 1.
3.	0,001	etwas stärkere Zunahme der Kontraktion als bei 1.
4.	0,005	wie unter 1.
5.	0,01	Erschlaffung des Uterus.

In 0,01 prozentiger Konzentration wirkte demnach Hydrastin erschlaffend auf den Uterus, in geringeren Konzen-

trationen dagegen tonussteigernd, am meisten bei 0,001 prozentiger Konzentration.

Erwähnt sei, daß diese sowie die im folgenden geschilderten Versuche wiederholt vorgenommen und an verschiedenen Uteri ausgeführt wurden.

b) Hydrastininum hydrochloricum.

	Hydrastinin-Konzentration in %	Wirkung auf den Uterus
1.	0,00025	Geringe Zunahme des Tonus mit rhythmischen Kontraktionen.
2.	0,00075	Steigerung des Tonus und Zunahme der — rhythmisch erfolgenden — Kontraktionen.
3.	0,005	Wirkung schwächer als bei 2.
4.	0,0075	Wirkungsstärke wie bei 1.
5.	0,01	Wirkungsstärke wie bei 1.
6.	0,075	Erschlaffung des Uterus.
7.	0,1	Wirkung wie bei 6.

Hydrastinin, dessen Wirkung auf den Uterus mit der unter a) geschilderten Methode geprüft wurde, bewirkt somit in niedrigen Konzentrationen von 0,00025 bis 0,00075 % eine zunehmende Steigerung des Tonus der Uterusmuskulatur sowie Zunahme der Größe der Kontraktionen, während seine erregende Wirksamkeit in höheren Konzentrationen (0,005 bis 0,0075 %) abnimmt und in noch höheren (0,01 bis 0,1 %) sich eine lähmende Wirkung zeigt.

c) Acidum valerianicum.

Die Versuchsanordnung entsprach der unter a) geschilderten, nur wurde die Baldriansäure durch Natriumbicarbonat vor Beginn der Versuche neutralisiert. Die Ergebnisse der mit Baldriansäure angestellten Versuche bestätigten die von K. Heyck (a. a. O.) erhaltenen Befunde: in Kon-

zentrationen von 1 % und mehr bewirkt die Baldriansäure eine Erschlaffung der Uterusmuskulatur, in niedrigeren Konzentrationen dagegen zunächst Erschlaffung, dann Tonussteigerung am virginellen Meerschweinchenuterus; die stärkste Zunahme des Tonus wurde wieder bei 0,05 prozentiger Konzentration der Baldriansäure beobachtet.

Hydrastin, Hydrastinin und Baldriansäure zeigen somit in gleicher Weise die Eigenschaft, in sehr geringer Konzentration erregend auf den virginellen Meerschweinchenuterus zu wirken, in höherer dagegen erschlaffend.

Es erschien nun von Interesse, zu prüfen, in welcher Weise die geschilderten Wirkungen der genannten Stoffe durch andere Substanzen, von denen bekannt ist, daß sie eine Wirkung auf den Uterus besitzen, beeinflußt werden. Als solche kamen z. B. in Betracht die beiden Alkaloide des Mutterkorns Ergotoxin und Ergotamin, die qualitativ völlig gleich wirken und von denen Dale und Spiro[17]) feststellten, daß sie am virginellen Meerschweinchen-, Ratten- und Katzenuterus tonussteigernd und verstärkend auf die Pendelbewegungen wirken und hierbei die Adrenalinwirkungen umkehren[18]). Um den Einfluß, den Ergotamin, Adrenalin, Hydrastinin und Baldriansäure in ihrer Wirksamkeit auf den Uterus aufeinander ausüben, näher zu untersuchen, gingen wir in der Weise vor, daß wir zunächst die Grenzdosis der genannten Stoffe ermittelten, d. h. diejenige Konzentration, in der diese Substanzen eben noch eine erkennbare Wirkung auf den Funktionszustand des Uterus auszuüben vermögen. Indem wir diese Dosen durch Steigerung des Gehalts von zunächst unwirksamen Konzentrationen an den genannten uteruswirksamen Stoffen ermittelten, fanden wir folgende Werte:

Eben noch wirksame Grenzdosis für

1. Hydrastinin. hydrochloric.: 0,0002 g in 100 ccm Tyrode;
2. Acidum valerianicum: 0,0002 g in 100 ccm Tyrode;
3. Ergotamin. tartaricum: 0,0001 g in 100 ccm Tyrode;
4. Suprarenin. hydrochloric.: Verdünnung 1:10 Millionen.

Brachten wir nun in eine 0,0002 prozentige Lösung von Hydrastinin (in Tyrode) soviel baldriansaures Natrium, daß der Gehalt dieser Lösung an Baldriansäure — dem ermittelten Grenzwert entsprechend — 0,0002 % betrug, so beobachteten wir eine langsam ansteigende, jedoch erhebliche Grade erreichende Kontraktion des Uterus, die lange Zeit anhielt, um dann langsam in eine Erschlaffung überzugehen. Es zeigte sich also, daß unter den geschilderten Versuchsbedingungen sich die Wirkung von Baldriansäure und Hydrastinin addieren (wobei dahingestellt sei, ob es sich in mathematischem Sinn um eine Addition oder um eine Potenzierung der Wirkung handelt).

Wurde ferner ein Uterushorn in eine Tyrodelösung gebracht, die die für Hydrastinin (0,0002 %) sowie für Ergotamin (0,0001 %) ermittelten Grenzdosen enthielt, so trat sofort eine starke Kontraktion des Uterus aus, die bestehen blieb. Kombination der Grenzdosis von Hydrastinin mit derjenigen von Suprarenin, das auf den Uterus erschlaffend wirkt, ergab keine Änderung im Tonus des Uterus.

In Ergänzung dieser Versuche wurde weiter der Einfluß der genannten Stoffe auf den Blutdruck untersucht. Zu diesem Zweck wurde der Carotisdruck von Kaninchen, die sich in Urethannarkose befanden, auf einem Schleifenkymographion registriert, während die jeweils geprüften Stoffe in die vena jugularis injiziert wurden. Zur Untersuchung auf ihre den Blutdruck beeinflussende Wirkung gelangten außer Hydrastinin und Baldriansäure auch Verbindungen der Baldriansäure, die sich im Stoffwechsel bilden können, wie Valin, α-Aminoisovaleriansäure, Arginin, α-Amino-δ-guanidinovaleriansäure, und Ornithin, α-δ-Diaminovaleriansäure. Die Lösungen der genannten Stoffe wurden jeweils vor Beginn der Versuche frisch bereitet, da sich herausstellte, daß sie zum Teil bei längerem Stehen in ihrer pharmakologischen Wirksamkeit abnehmen. Das Gewicht der Kaninchen betrug rund 2 kg; das Ergebnis der Versuche ist aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich.

Substanz:	Konzentration in %	Injizierte Menge in g	Wirkung auf den Blutdruck
1. Hydrastinin	0,01	0,0008	Schwache Senkung
	0,1	0,006	Geringe Senkung
	1,0	0,04	Langsamer Anstieg
	5,0	0,05	Langsamer Anstieg
2. Baldriansäure	0,01	0,0008	Geringe Senkung
	0,1	0,003	Geringer Anstieg mit anschließender Senkung
	1,0	0,02	Senkung
	2,0	0,04	Senkung
3. Valin	2,0	0,02	Starke Senkung
	2,0	0,04	Starke Senkung
	2,0	0,06	Starke Senkung
4. Ornithin	2,0	0,02	Wirkungslos
	2,0	0,04	Senkung
	2,0	0,06	Senkung
5. Arginin	2,0	0,02	Starke Senkung
	2,0	0,04	Starke Senkung
	2,0	0,06	Starke Senkung

Die Versuche ergaben somit, daß Hydrastinin und Baldriansäure in sehr niedrigen Konzentrationen den Blutdruck senken, während sie auf den Tonus des Uterus in niedrigen Konzentrationen steigernd wirken; in höheren Konzentrationen bewirkt Hydrastinin einen Anstieg des Blutdrucks, der bei der Baldriansäure nur nach Injektion von 0,003 g — und auch hier nur vorübergehend und gefolgt von einer Senkung — beobachtet wurde. Das Charakteristische der Baldriansäurewirkung auf den Blutdruck ist somit offenbar eine Senkung, was auch daraus hervorgeht, daß die Baldriansäurederivate Valin, Ornithin und Arginin in den untersuchten Konzentrationen, soweit sie nicht wirkungslos waren, stets eine Senkung des Blutdrucks hervorriefen.

Bei der gleichzeitigen Injektion von Hydrastinin und Baldriansäure (0,025 g Hydrastinin und 0,02 g Baldrian-

säure) trat zunächst eine starke Senkung des Blutdrucks auf, der ein Anstieg des Blutdrucks über den Anfangswert folgte; hierbei überwog also zunächst die flüchtige blutdrucksenkende Wirkung der Baldriansäure, an deren Stelle dann die lange anhaltende Wirkung des Hydrastinins trat. — Wurden gleichzeitig 0,025 g Hydrastinin und 0,04 g Arginin injiziert, so trat sofort eine lang anhaltende Steigerung des Blutdrucks auf. Das gleiche war der Fall bei Kombination der genannten Menge Hydrastinin mit 0,04 g Valin bzw. Ornithin. Die blutdrucksenkende Wirkung, die die genannten Baldriansäurederivate, allein injiziert in der genannten Menge, besitzen, trat also bei Kombination mit Hydrastinin nicht in Erscheinung; lediglich bei der reinen Baldriansäure war bei Kombination mit Hydrastinin eine schnell vorübergehende blutdrucksenkende Wirkung zu beobachten.

Die geschilderten Versuche über den Einfluß der genannten Substanzen auf den Blutdruck geben indessen keine Antwort auf die wichtige Frage, ob bzw. in welcher Weise die Gefäße durch diese Stoffe beeinflußt werden können. Um diese Frage zu klären, prüften wir daher ihre Gefäßwirkung mit Hilfe der von Ganter[19]) angegebenen Methode, die es gestattet, Einblick in den Spannungszustand der Gefäße zu erhalten. Bezüglich der Versuchsanordnung und der theoretischen Grundlage der Methode sei auf die Arbeiten Ganters hierüber verwiesen.

Bei diesen Versuchen, die an einer jungen Ziege vorgenommen wurden, prüften wir die Wirkung von $\frac{\text{mol}}{10}$ Lösungen von Baldriansäure, Ornithin, Arginin und Hydrastinin.

Die intravenöse Injektion von 1 ccm $\frac{\text{mol}}{10}$ baldriansaurem Natrium bewirkte eine lange anhaltende Kontraktion der Gefäße bei gleichzeitigem Abfall des Blutdrucks. Die Injektion der gleichen Menge einer $\frac{\text{mol}}{10}$ Lösung von Ornithin verursachte eine schwache Kontraktion der Gefäße, während Arginin und Valin unter den genannten Versuchsbedingungen keine Wirkungen zeigten. Anders waren allerdings die Er-

gebnisse, wenn nicht intravenös, sondern intraarteriell injiziert wurde; hierbei bewirkten 0,2 ccm $\frac{mol}{10}$ Ornithinlösung eine geringe Gefäßverengerung, während 0,5 ccm $\frac{mol}{10}$ Ornithin ebenso wie 0,5 ccm Arginin eine starke Gefäßerweiterung verursachten.

Die intravenöse Injektion von 0,5 ccm einer 1 prozentigen Hydrastininlösung bewirkte Blutdruckanstieg bei zunächst noch weiten Gefäßen, die sich jedoch allmählich verengten.

Wir ergänzten diese Versuche durch Untersuchungen über die Gefäßwirkung der Baldriansäure und des Hydrastinins am Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat, das wir mit der neuerdings von Kochmann[20]) als hierfür besonders geeignet angegebenen, die Gefäßweite nicht beeinflussenden Salzlösung durchströmten. Hierbei ergab sich, daß die Injektion von 5 ccm einer 0,1 prozentigen Lösung von baldriansaurem Natrium eine rasch abklingende Gefäßerweiterung verursachte, die auch bei Zufuhr größerer Mengen Baldriansäure zu beobachten war. Die Injektion von 1 ccm einer 0,1 prozentigen Hydrastininlösung erwies sich als wirkungslos, während 4 ccm dieser Lösung Gefäßkontraktion hervorrief. Wurden 0,4 ccm einer 1 prozentigen Hydrastininlösung zusammen mit 1 ccm einer 1 prozentigen Baldriansäurelösung injiziert, so zeigte sich keine Wirkung; bei darauf folgender Injektion von 1 ccm der genannten Baldriansäurelösung trat eine leichte Gefäßkontraktion auf, die auch nach Zufuhr von weiteren 2 ccm dieser Baldriansäurelösung bestehen blieb, jedoch war die Verlangsamung des Durchflusses nicht so groß, wie sie in dem Falle war, in dem nur 0,4 ccm einer 1 prozentigen Hydrastininlösung injiziert worden waren. Baldriansäure scheint also unter den geschilderten Versuchsbedingungen die Gefäßwirkung des Hydrastinins im allgemeinen zu hemmen. Erst durch Injektion von 5 ccm einer 1 prozentigen Baldriansäurelösung wird die Wirkung von 0,4 ccm einer 1 prozentigen Hydrastininwirkung aufgehoben und Gefäßerweiterung verursacht. Die Wirkungen der Baldriansäure und des Hydrastinins sind somit am Froschgefäß-

präparat wesentlich einfacher und übersichtlicher als unter den übrigen untersuchten Bedingungen. Des weiteren zeigen die Versuche, daß aus den Wirkungen der Baldriansäure und des Hydrastinins auf die Froschgefäße keine Schlüsse auf ihre Wirkungen an anderen Organen gezogen werden dürfen.

Im allgemeinen ergibt sich somit aus den geschilderten Versuchen, daß die Wirkungen der Baldriansäure und ihrer Derivate sowie diejenigen des Hydrastinins sehr mannigfaltig sind. Wie die Untersuchungen von Heyck (a. a. O.) ergaben, besitzen die Baldriansäure und ihre genannten Verbindungen neben den Wirkungen auf die Gefäße auch noch Wirkungen auf die Muskulatur (von Blutegeln). Sowohl die Wirkungen auf die Muskulatur wie diejenigen auf die Gefäße sind von der Konzentration abhängig, und das gleiche gilt von den Hydrastisalkaloiden, die, abhängig von der Konzentration, bald erschlaffend, bald erregend auf den Tonus der Uterusmuskulatur wirken. Des weiteren wurde beobachtet, daß die genannten Substanzen auch bei Einhaltung der gleichen Konzentration mehrere Phasen in ihrer Wirksamkeit erkennen lassen. Diese Verhältnisse, die die Deutung der pharmakologischen Wirksamkeit von Arzneimitteln sehr komplizieren, treten nur dann zutage, wenn die Wirkung der Arzneimittel genügend lange Zeit beobachtet werden. Bei kurzdauernden Versuchen werden sie dagegen meist nicht beobachtet. An sich ist diese Wirkungsweise der Arzneimittel schon lange bekannt. Schon Kobert gibt 1887 an, „daß auf jede durch irgendein Agens bewirkte Veränderung des Gefäßkalibers später eine kompensatorische im umgekehrten Sinne erfolgt". Wir wissen heute, daß es wohl kaum ein Gift gibt, das nicht imstande wäre, ebenso wie an isolierten Organen auch am ganzen Organismus unter bestimmten Bedingungen, die wir noch nicht alle beherrschen, mehrere Wirkungsphasen hervorzurufen. Eine besondere Bedeutung spielt bei diesen Bedingungen die Giftkonzentration. Die meisten Gifte wirken nur in ganz bestimmten, mittleren Konzentrationen mehrphasisch, während kleine bzw. große Gift-

mengen vorwiegend einphasisch und einander entgegengesetzt wirken. Diese mehrphasischen Wirkungen der mittleren Konzentrationen werden somit durch die sogenannte Arndt-Schultzsche Regel formal und inhaltlich nicht erfaßt; Ansätze dazu, diese Verhältnisse zu klären, stellen die neueren Arbeiten von Kötschau[21]) dar. — Stets lassen sich vorübergehende Erregungserscheinungen mit nachfolgender Depression oder das Umgekehrte — oder gar mehr als zwei Wirkungsphasen erkennen. Meist sind die Phasen ungleich, indem bald die erste Phase überwiegt, wie z. B. bei der Wirkung des Insulins auf den Blutzucker, des Atropins und Cocains auf den Augendruck, bald die zweite Phase deutlich ausgesprochen ist, wie bei der Wirkung des Calciums auf den Blutzucker, Herz- und Blutdruck, des Pilocarpins auf den Augendruck; das Extrakt des Hypophysenhinterlappens bewirkt angeblich eine anfängliche Steigerung und nachfolgende Senkung des Pulmonalisdrucks bei anfänglich steiler Senkung und nachfolgender Steigerung des Aortendrucks; der Blutdruck erholt sich dann mit wellenförmigem Wechsel von Senkung und Steigerung in beiden Systemen. Nach langdauernder Adrenalindurchströmung ruft Adrenalin am Froschgefäßpräparat keine Verengerung mehr hervor, sondern im Gegenteil meist Erweiterung; an den Nieren- und Hautgefäßen von Kaninchen, Katzen und Hunden verursacht Adrenalin in einer Konzentration von 1:1 bis 5 Millionen Gefäßverengerung mit nachfolgender Erweiterung; an Froschgefäßen wird diese Adrenalinwirkung noch bei einer Verdünnung des Adrenalins von 1:10 Millionen beobachtet. In der ersten Wirkungsphase, die etwa eine halbe Stunde dauert, verursacht Adrenalin Calcium- und Zuckervermehrung, Kalium- und Phosphatverminderung im Blut, ferner eine Acidose mit vermehrter Säureausscheidung und Stoffwechselverlangsamung. Die Veränderungen in der darauf folgenden Phase sind jenen der ersten Phase genau entgegengesetzt[22]).

Aus diesen Beispielen, die sich noch durch zahlreiche andere vermehren lassen, geht hervor, daß sich Phasenwirkungen an allen Organen beobachten lassen. Für unsere

Untersuchungen war es somit nicht erforderlich, nachdem die vorstehend geschilderten Befunde erhoben worden waren, noch Versuche darüber anzustellen, an welchen spezifischen Angriffspunkten (Muskelzelle, Nervenendigungen) die Wirkung der Baldriansäure und des Hydrastinins ansetzt: Für die Beurteilung des Wertes der genannten Substanzen als Arzneimittel ist von entscheidender Bedeutung, daß die Art ihrer Wirkung von der Konzentration abhängt und mehrphasisch ist. In dieser komplizierten Wirkungsweise ist wohl auch die Ursache dafür zu erblicken, daß die klinischen Erfahrungen, die bei der Verwendung von Hydrastisalkaloiden — evtl. in Kombination mit Baldriansäure — durchaus nicht zu einer einheitlichen Beurteilung des therapeutischen Wertes der genannten Drogen geführt haben, indem einmal von guten — insbesondere hämostyptischen — Wirkungen berichtet wird, während andere Untersucher keinen Erfolg bei der Verabreichung dieser Arzneimittel beobachten konnten. Mit Rücksicht auf diese therapeutische Unzuverlässigkeit der genannten Substanzen, deren Wirkung wir ihres geschilderten pharmakologischen Verhaltens wegen nicht sicher beherrschen, erscheint es zweckmäßig, sich nicht auf sie zu verlassen, zumal uns heute andere, sicher wirkende Mittel zur Verfügung stehen.

Literatur-Verzeichnis.

1. K. Heyck: Inaug.-Diss. Rostock 1931.
2. Marfori: Arch. f. exp. Pathолog. u. Pharmakol. 1890. Bd. 27. S. 161.
3. Schatz: Zentralbl. f. Gynäkologie. 1883. Nr. 43.
   Derselbe: Berlin. klin. Woch. 1886. Nr. 19.
4. Fuchs: Wiener medizinische Blätter. 1887. S. 43.
5. Ruthenfoord: British Medical Journal. 1888. S. 123.
6. Schmidt: Prager medizinische Wochenschau. 1888. Nr. 42.
7. Livopiszew: Diss. St. Petersburg. 1887.
8. Raymond-Hamet u. Mercier: Cpt. rend. des séances de la société de biol. 1927. Bd. 97. Nr. 33.
9. Suzuki: Japan. jl. of obstet. a. gynecol. 1927. Bd. 1 der Nr. 1, S. 44.
10. Joachimoglu und Keeser: Handbuch der experimentellen Pharmakol. 1924. Bd. 2. S. 1120.
11. Holste: Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. 1904. Bd. 101. S. 47.
12. Kurdinowski: Arch. f. d. ges. Physiologie. 1904. S. 323.
    Derselbe: Zentralbl. f. Physiologie. 1905. Bd. 18. S. 3.
13. Kehrer: Arch. f. Gynäkologie. 1907. Bd. 81. S. 160.
14. Rübsamen: Arch. f. Gynäkologie. 1920. Bd. 112. S. 459.
15. Archangelsky: Inaug.-Diss. Petersburg. 1891.
16. v. Bunge: Dorpater Arbeiten. XI, XII. 1895.
17. Dale und Spiro: Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. 1922. Bd. 95. S. 337.
18. Röthlin: Klinische Wochenschrift. 1925. Jahrg. 4, S. 1437.

Planelles: Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakol. 1925. 105, S. 38.
19. Ganter: Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. 1925. Bd. 110. S. 317.
20. Kochmann: Biochemische Zeitschrift. 1931. 227. S. 488.
21. Kötschau: Deutsche medizinische Wochenschrift. 1928. Nr. 38 und 39.
Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie. 222, 310. 1929.
22. E. Rentz: Inaug.-Diss. Riga 1930.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Professor Dr. Keeser für Überlassung des Themas und wertvolle Ratschläge meinen verbindlichsten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 3. Mai 1907 wurde ich, Ruth Schwendemann, als Tochter des damaligen Kaufmanns und jetzigen Prokuristen Albert Schwendemann in Karlsruhe geboren. Dortselbst besuchte ich die höhere Mädchenschule (Fichte-Schule) und ab Untertertia das humanistische Mädchengymnasium (Lessing-Schule).

Am 19. März 1927 erhielt ich mein Reifezeugnis. Im Sommersemester 1927 studierte ich in Heidelberg Alt-Philologie. Dann widmete ich mich dem Studium der Zahnmedizin zunächst in Heidelberg (W.S. 27/28, S.S. 28, W.S. 28/29), wo ich am 28. Februar 1929 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Vom Sommersemester 1929 bis zum Wintersemester 1930/31 inkl. studierte ich in Rostock und bestand am 31. Januar 1931 die zahnärztliche Prüfung.